

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Carbamazepine PR Remedica; 400 mg; tablete sa produženim oslobađanjem
INN: karbamazepin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 400 mg karbamazepina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Duguljaste tablete sa produženim oslobađanjem, smeđe-narandžaste boje, sa tri podeone linije sa obe strane.

Podeone linije nisu namenjene za lomljenje tablete i podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija - generalizovani toničko-klonički (*grand mal*) i parcijalni napadi. Lek Carbamazepine PR Remedica je indikovano kod novodijagnostikovanih pacijenata sa epilepsijom i kod pacijenata koji nisu kontrolisani ili nisu u stanju da tolerišu trenutnu antikonvulzivnu terapiju.

Napomena: karbamazepin obično nije efikasan u terapiji apsansa (*petit mal*) i miokloničkih napada. Štaviše, zabeleženo je da može doći do pogoršanja napada kod pacijenata sa atipičnim apsansima.

Paroksizmalni bol kod neuralgije trigeminusa.

Kao profilaksa manično-depresivnih psihoza kod pacijenata koji ne reaguju na terapiju litijumom.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Carbamazepine PR Remedica, tablete sa produženim oslobađanjem, se primenjuje oralno, generalno u istoj ukupnoj dnevnoj dozi kao i konvencionalne tablete karbamazepina, ali obično podeljenoj u dve pojedinačne doze. Kod nekih pacijenata, pri prelasku sa drugih oralnih oblika karbamazepina na tablete sa produženim oslobađanjem leka Carbamazepine PR Remedica, može biti potrebno povećanje ukupne dnevne doze, posebno ukoliko se primenjuje u sklopu politerapije. Kada se započinje lečenje karbamazepinom kao monoterapijom, preporučuje se 100-200 mg jednom ili dvaput dnevno. Ovakvo doziranje može biti praćeno sporim povećanjem doze do postizanja najboljeg odgovora, obično do 800-1200 mg dnevno. U nekim slučajevima, može biti potrebno 1600 mg ili čak 2000 mg dnevno.

Podeone linije na tableti sa produženim oslobađanjem leka Carbamazepine PR Remedica nisu namenjene za lomljenje tablete, pa **doze manje od 400 mg karbamazepina se ne mogu postići ovim lekom**. U tu svrhu treba primeniti druge dostupne lekove adekvatnih farmaceutskih oblika i jačina kojima se mogu postići željene doze karbamazepina.

Tableta leka Carbamazepine PR Remedica se ne sme žvakati, već je treba progutati sa malo tečnosti pre, u toku ili između obroka.

Pre započinjanja terapije karbamazepinom, kad god je to moguće, kod određenih populacionih grupa (Kina, Tajvan), treba sprovesti testiranje na prisustvo HLA-B*1052 alela, s obzirom na to da je prisustvo ovog alela snažan prediktor rizika za nastanak teškog oblika *Stevens-Johnson* sindroma koji je povezan sa primenom karbamazepina (videti informacije o genetskom testiranju i kožnim reakcijama u odeljku 4.4).

Epilepsija

Dozu karbamazepina treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenta, radi postizanja adekvatne kontrole epileptičkih napada. Određivanje koncentracija leka u plazmi može biti od pomoći u utvrđivanju optimalne doze leka. U lečenju epilepsije, doza karbamazepina obično zahteva ukupne koncentracije karbamazepina u plazmi od oko 4 do 12 mikrograma/mL (od 17 do 50 mikromola/L) (videti odeljak 4.4).

Odrasli

Za sve farmaceutске oblike karbamazepina se savetuje postepeno povećanje doze i prilagođavanje doze individualnim potrebama pacijenta.

Stariji pacijenti (65 godina i stariji)

S obzirom na moguće interakcije sa drugim lekovima, potreban je oprez pri odabiru doze leka Carbamazepine PR Remedica kod starijih pacijenata.

Deca i adolescenti

Za sve farmaceutске oblike karbamazepina se savetuje postepeno povećanje doze i prilagođavanje doze individualnim potrebama pacijenta.

Uobičajena doza je 10 - 20 mg/kg telesne mase dnevno, **podeljena u nekoliko doza.**

- za uzrast 5 - 10 godina: 400 – 600 mg dnevno
- za uzrast 10 - 15 godina: 600 – 1000 mg
- za uzrast > 15 godina: 800 do 1200 mg dnevno (isto kao doza za odrasle)

Maksimalna preporučena doza

- za uzrast do 6 godina: 35 mg/kg dnevno
- za uzrast 6 - 15 godina: 1000 mg dnevno
- za uzrast > 15 godina: 1200 mg dnevno

Lek Carbamazepine PR Remedica treba primenjivati kao jedini antiepileptički lek kad god je to moguće. Ukoliko se upotrebljava u politerapiji, preporučuje se primena iste šeme povećanja doze.

Kada se lek Carbamazepine PR Remedica dodaje postojećoj antiepileptičkoj terapiji, mora se uvoditi postepeno dok se doza ostalih antiepileptika održava ili koriguje po potrebi (videti odeljak 4.5).

Neuralgija trigeminusa

Početu dozu od 200 - 400 mg dnevno treba postepeno povećavati do prestanka bola (obično se ovo postiže pri dozi od 200 mg 3 - 4 puta dnevno). Kod većine pacijenata doza od 200 mg 3 - 4 puta dnevno je dovoljna za održavanje stanja bez bola. U nekim slučajevima, može biti potrebna doza od 1600 mg karbamazepina dnevno. Ipak, kada dođe do remisije, doze se postepeno smanjuju do najmanje moguće doze kojom se održava efekat leka. Maksimalna preporučena doza leka je 1200 mg dnevno. Kada se postigne odsustvo bola, treba pokušati postepen prekid terapije, dok ne dođe do novog napada bola.

Stariji pacijenti (65 godina ili stariji)

Doziranje u neuralgiji trigeminusa

S obzirom na moguće interakcije i različitu farmakokinetiku antiepileptičnih lekova, potreban je oprez pri odabiru doze leka Carbamazepine PR Remedica kod starijih pacijenata.

Kod starijih pacijenata, preporučuje se početna doza od 100 mg dva puta dnevno. Početnu dozu od 100 mg dva puta dnevno treba polako povećavati svakog dana do prestanka bola (obično se ovo postiže pri dozi od 200 mg 3 – 4 puta dnevno). Nakon toga dozu treba postepeno smanjivati do najmanje moguće doze kojom se održava efekat leka. Maksimalna preporučena doza leka je 1200 mg dnevno. Kada se postigne odsustvo bola, treba pokušati postepen prekid terapije, dok se dođe do novog napada bola.

Profilaksa manično-depresivne psihoze kod pacijenata koji ne reaguju na terapiju litijumom

Početnu dozu od 400 mg dnevno, **podeljenu u više doza**, treba postepeno povećavati sve do postizanja adekvatne kontrole simptoma bolesti ili do postizanja ukupne doze od 1600 mg, podeljene u više doza. Uobičajen opseg doza je 400 - 600 mg dnevno, **podeljeno u više doza**.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega/Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici karbamazepina kod pacijenata sa oštećenjem funkcijom jetre ili bubrega.

4.3. Kontraindikacije

Carbamazepine PR Remedica je kontraindikovano kod pacijenata sa utvrđenom preosetljivošću na karbamazepin ili strukturno srodne lekove, npr. triciklične antidepresive ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Carbamazepine PR Remedica je takođe kontraindikovano kod pacijenata sa atrioventrikularnim blokom, sa istorijom bolesti vezanom za depresiju koštane srži ili istorijom hepatičke porfirije (npr. akutna intermitentna porfirija, *variegata porphyria* - mešana porfirija, *porphyria cutanea tarda*).

Primena leka Carbamazepine PR Remedica u kombinaciji sa inhibitorima monoamino oksidaze (MAO inhibitori) je kontraindikovana (videti odeljak 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

Agranulocitoza i aplastična anemija mogu biti udružene sa primenom leka Carbamazepine PR Remedica, međutim, zbog niske incidence ovih stanja veoma je teško dobiti validne procene rizika za primenu leka. Ukupni rizik u opštoj nelečenoj populaciji procenjen je na 4,7 osoba od milion osoba na godišnjem nivou za agranulocitozu i 2 osobe od milion osoba godišnje za aplastičnu anemiju.

Povremeno do često javlja se smanjen broj trombocita ili leukocita kod primene leka Carbamazepine PR Remedica. Potrebno je da se od pacijenta pre lečenja, kao početna osnova, dobije analiza krvne slike, uključujući trombocite i ako je moguće retikulocite, kao i vrednost serumskog gvožđa, i potom da se periodično proverava.

Pacijente i njihove rođake treba upozoriti na rane toksične znakove i simptome koji ukazuju na potencijalni hematološki problem, kao i na simptome kožnih reakcija ili reakcija jetre. Ako se pojave reakcije kao što su groznica, zapaljeno grlo, osip, ulceri u usnoj duplji, lako nastajanje modrica, petehijalno ili purpurno krvarenje, pacijenta treba uputiti da se odmah javi svom lekaru.

Ako je broj leukocita ili trombocita nizak ili se smanji za vreme lečenja, pacijenta i njegovu krvnu sliku treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.8 *Neželjeni efekti*). Međutim, lečenje lekom Carbamazepine PR Remedica treba prekinuti ako se kod pacijenta razvije leukopenija koja je ozbiljna, progresivna ili praćena kliničkim simptomima, npr. groznicom ili upalom grla. Terapiju lekom Carbamazepine PR Remedica takođe treba obustaviti ukoliko se pojave bilo kakvi znaci značajne depresije kostne srži.

Pre početka lečenja takođe treba uraditi funkcionalne testove jetre, i periodično ih nakon toga ponavljati, naročito kod pacijenata sa istorijom oboljenja jetre i kod starijih pacijenata. Primenu leka odmah obustaviti u slučajevima pogoršane funkcije ili akutnih oboljenja jetre.

Kod pacijenata koji primaju karbamazepin, neki testovi funkcije jetre mogu da pokažu neuobičajene rezultate, naročito gama glutamil transferaza. Ovo se verovatno dešava usled indukcije hepatičkih enzima. Indukcija enzima takođe može da dovede do blagog povećanja nivoa alkalne fosfataze. Ova povećanja metaboličkog kapaciteta jetre nisu indikacija za prestanak lečenja karbamazepinom.

Teške reakcije jetre na karbamazepin dešavaju se veoma retko. Razvoj znakova i simptoma disfunkcije jetre ili aktivnog oboljenja jetre treba hitno ispitati, a lečenje lekom Carbamazepine PR Remedica odložiti do dobijanja rezultata evaluacije.

Suicidne ideje i ponašanje su prijavljeni kod pacijenata lečenih anti-epileptičnim lekovima u nekoliko indikacija. Meta analiza randomiziranih placebo kontrolisanih studija anti-epileptičnih lekova je takođe pokazala blago povećan rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za karbamazepin.

Zbog toga treba pratiti znakove suicidalnih ideja i ponašanja kod pacijenata i razmotriti odgovarajuću terapiju. Pacijente (i njihove negovatelje) treba posavetovati da potraže pomoć lekara ako se znakovi suicidalnih ideja i ponašanja pojave.

Vrlo retko su, nakon upotrebe karbamazepina, prijavljeni teški oblici dermatoloških reakcija uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN: poznata i kao *Lyell* sindrom) i *Stevens Johnson* sindrom (SJS). Pacijenti sa teškim oblicima dermatoloških reakcija mogu zahtevati hospitalizaciju jer ova stanja mogu biti životno ugrožavajuća i fatalna. Većina slučajeva SJS/TEN se javlja u prvih nekoliko meseci lečenja lekom Carbamazepine PR Remedica. Procenjuje se da se ove reakcije javljaju u 1-6 od 10000 novih korisnika u zemljama gde je stanovništvo pretežno bele rase. Ukoliko se javi znakovi i simptomi koji ukazuju na pojavu teških oblika kožnih reakcija (npr. SJS, *Lyell* sindrom/ TEN), odmah obustaviti primenu leka i razmotriti primenu alternativne terapije.

Reakcije na koži

Tokom lečenja karbamazepinom prijavljene su ozbiljne i ponekad fatalne dermatološke reakcije uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i sindrom (SJS). Procenjuje se da se ove reakcije javljaju u 1-6 od 10000 novih korisnika u zemljama gde je stanovništvo pretežno bele rase, ali se procenjuje i da je rizik u nekim azijskim zemljama 10 puta veći.

Postoji rastući dokaz o ulozi različitih HLA alela u neželjenim reakcijama koje su imunološki posredovane kod predisponirajućih pacijenata (videti odeljak 4.2).

HLA-B*1502 kod Han Kineza, Tajlandana i druge azijske populacije

Pokazano je da su nosioci HLA-B*1502 alela kod izvornih Han Kineza i u populaciji poreklom sa Tajlanda snažno povezivani sa rizikom od razvoja *Stevens-Johnson*-ovog sindroma (SJS) kada su lečeni karbamazepinom. Procenjeno je da je prevalenca HLA-B*1502 alela kod Han Kineza i Tajlandana oko 10%. Ovim osobama je potrebno izvršiti skrining za taj alel, kad god je moguće, pre započinjanja terapije karbamazepinom (videti odeljak 4.2). Ukoliko je kod ovih osoba test pozitivan ne bi trebalo započeti terapiju

karbamazepinom, osim ukoliko ne postoji druga terapijska opcija. Testirani pacijenti koji su negativni na HLA-B*1502 alel imaju mali rizik za razvoj SJS, mada se i dalje veoma retko mogu javiti reakcije.

Postoje neki podaci koji ukazuju na povećan rizik od pojave ozbiljne TEN/SJS povezane sa uzimanjem karbamazepina i kod drugih azijskih populacija. Zbog prevalencije ovog alela kod drugih azijskih populacija (npr. više od 15% Filipinaca i Malezijaca), treba razmotriti opšte testiranje rizičnih populacija na prisustvo HLAB* 1502.

Prevalencija HLA-B*1502 alela je neznatna kod npr. osoba evropskog porekla, Afrikanaca, osoba hispano porekla kao i kod Japanaca i Korejaca (<1%).

HLA-A*3101 - kod osoba evropskog porekla i japanske populacije

Postoje podaci koji ukazuju da je HLA-A*3101 povezan sa povećanim rizikom od razvoja karbamazepin indukovanih neželjenih reakcija na koži kao što su SJS, TEN, sindrom egzantema izazvan lekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), ili manje teška akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP) i makulopapularni osip (videti odeljak 4.8) kod osoba evropskog porekla i Japanaca.

Učestalost HLA-A*3101 alela široko varira između etničkih populacija. Prevalencija HLA-A*3101 alela je 2 do 5% kod osoba evropskog porekla i oko 10% kod Japanaca.

Prisustvo HLA-A*3101 alela može povećati rizik od pojave kožnih reakcija izazvanih karbamazepinom (uglavnom manje ozbiljne) sa 5,0% kod opšte populacije do 26% kod ispitanika poreklom iz Severne Evrope, dok odsustvo smanjuje rizik sa 5% na 3,8%.

Nema dovoljno podataka da bi se preporučio skrining na HLA-A*3101 pre otpočinjanja terapije karbamazepinom.

Ako se za pacijente evropskog porekla ili Japance zna da su pozitivni na HLA-A*3101 alel, treba razmotriti upotrebu karbamazepina ukoliko se proceni da korist prevazilazi rizik.

Ostale dermatološke reakcije

Blage reakcije na koži, npr. izolovan makularni ili makulopapularni egzantem, većinom su prolazni i nisu ugrožavajući, a obično se povuku za nekoliko dana ili nedelja, bilo za vreme kontinuirane terapije ili nakon smanjenja doze. Međutim, s obzirom da može biti teško razlikovati rane znake teških oblika kožnih reakcija od blagih, prolaznih formi, pacijent mora biti pod strogim nadzorom, zbog ukidanja leka u slučaju pogoršanja simptoma s nastavkom terapije.

Nije uočena veza između prisustva HLA-B*1502 i rizika pojave manje ozbiljnih kožnih neželjenih reakcija, kao što su hipersenzitivni sindrom na antikonvulzive ili ne tako ozbiljni osip (makulopapularna erupcija).

Preosetljivost (hipersenzitivnost)

Lek Carbamazepine PR Remedica može da bude okidač za reakcije preosetljivosti, uključujući sindrom egzantema izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), reaktivaciju humanog herpes virusa-6 udruženu sa sindromom egzantema izazvanu lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima, odloženu preosetljivost više organa sa groznicom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, abnormalnim vrednostima funkcionalnih testova na jetri i sindromom nestajanja žučnog kanala (destrukcija i nestanak intrahepatičkih žučnih puteva), koji se mogu javiti u različitim kombinacijama. Takođe, i ostali organi mogu biti zahvaćeni (npr. pluća, bubrezi, srce, kolon), videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva.

Generalno, ukoliko se pojave znaci i simptomi reakcija preosetljivosti, Carbamazepine PR Remedica treba odmah ukinuti.

Pacijente koji su pokazali preosetljivost na lek Carbamazepine PR Remedica treba obavestiti da kod 25-30% pacijenata može da se javi unakrsna preosetljivost između karbamazepina i okskarbazepina.

Ukrštena preosetljivost se može javiti i između karbamazepina i aromatičnih antiepileptika (npr. fenitoin, primidon i fenobarbital).

Lek Carbamazepine PR Remedica treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa mešovitim napadima koji uključuju tipične ili netipične apsanse. U svim ovim stanjima, Carbamazepine PR Remedica može da pogorša napade. U slučajevima pogoršanja napada treba prekinuti sa davanjem leka Carbamazepine PR Remedica.

Može da dođe do povećanja učestalosti napada u toku menjanja terapija sa oralnih oblika na supozitorije.

Smanjenje doze i efekti prekida terapije

Nagli prekid lečenja lekom Carbamazepine PR Remedica može da izazove napade i zato treba postepeno prekidati uzimanje leka Carbamazepine PR Remedica. Ukoliko je neophodno da se upotreba leka Carbamazepine PR Remedica naglo obustavi kod pacijenata sa epilepsijom, prelazak na drugi antiepileptik treba obaviti uz primenu odgovarajućeg leka.

Endokrinološki efekti

Kod žena koje su uzimale lek Carbamazepine PR Remedica tokom upotrebe hormonskih kontraceptiva zabeležena su prodorna krvarenja. Pouzdanost hormonske kontracepcije može biti narušena od strane Carbamazepine PR Remedica pa žene, koje su u reproduktivnom periodu, treba posavetovati da razmisle o upotrebi alternativnih metoda kontracepcije dok uzimaju lek Carbamazepine PR Remedica.

Pacijenti koji uzimaju lek Carbamazepine PR Remedica, a moraju da koriste oralne kontraceptive trebalo bi da dobiju lek, koji sadrži najmanje 50 mikrograma estrogena ili da razmotre upotrebu drugih nehormonskih metoda kontracepcije.

Praćenje vrednosti u plazmi

Iako su korelacije između doziranja i koncentracija karbamazepina u plazmi, i između koncentracija u plazmi i kliničke efikasnosti ili tolerancije prilično slabe, praćenje koncentracija u plazmi može da bude korisno u sledećim stanjima: dramatično povećanje učestalosti napada/verifikacije komplikacije pacijenta; u trudnoći; kod lečenja dece ili adolescenata; kod sumnje na poremećaje resorpcije; kod postojanja sumnji na pojavu toksičnosti pri primeni više od jednog leka u lečenju (videti odeljak 4.5 *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Mere opreza

Lek Carbamazepine PR Remedica treba propisivati jedino nakon kritične procene odnosa korist/rizik i pažljivog monitoringa u toku same terapije kod pacijenata sa oboljenjima srca, jetre ili bubrega, pri pojavi neželjenih hematoloških reakcija na druge lekove, ili kod pacijenata kod kojih je ranija terapija karbamazepinom prekinuta.

Preporučuju se kompletne analize urina na početku terapije, kao i periodične analize tokom nastavka terapije, takođe se savetuje određivanje vrednosti uree u krvi.

Hiponatremija

Tokom upotrebe leka Carbamazepine PR Remedica može doći do pojave hiponatremije. Kod pacijenata sa već postojećim oboljenjima bubrega povezanim sa niskim vrednostima natrijuma ili kod pacijenata koji istovremeno primenjuju lekove koji smanjuju koncentraciju natrijuma [npr. diuretici, lekovi povezani sa neadekvatnom sekrecijom antidiuretskog hormona (ADH)], koncentracije natrijuma u serumu moraju se

izmeriti pre početka upotrebe karbamazepina. Nakon toga, koncentraciju natrijuma u serumu treba meriti nakon približno dve nedelje i potom u mesečnim intervalima u toku prva tri meseca terapije, ili u skladu sa kliničkim potrebama. Ovi faktori rizika mogu se posebno odnositi na starije pacijente. Ako se uoči hiponatremija, smanjenje unosa vode je jedna od značajnih kontra-mera ukoliko je klinički indikovana.

Hipotireoidizam

Karbamazepin može sniziti koncentracije tiroidnih hormona u serumu preko indukcije enzima zahtevajući povećanje doze supstitucione terapije kod pacijenata sa hipotireoidizmom. Stoga se predlaže praćenje funkcije tiroidee da bi se prilagodile doze supstitucione terapije.

Antiholinergički efekti

Carbamazepine PR Remedica je pokazao blagu antiholinergičku aktivnost; prema tome, pacijente sa povećanim intraokularnim pritiskom i retencijom urina treba upozoriti i upoznati sa mogućim opasnostima (videti odeljak 4.8).

Psihijatrijski efekti

Treba imati na umu mogućnost aktivacije latentne psihoze kao i konfuzije ili uznemirenosti kod starijih pacijenata.

Interakcije

Istovremena primena inhibitora CYP3A4 ili inhibitora epoksidne hidroksilaze sa karbamazepinom može izazvati neželjene reakcije (povećanje koncentracija karbamazepina ili karbamazepin-10,11 epoksida u plazmi, redom). Doziranje Carbamazepine PR Remedica treba prilagoditi i/ili pratiti koncentracije u plazmi.

Istovremena primena induktora CYP3A4 sa karbamazepinom može smanjiti plazma koncentracije karbamazepina, i njegove terapijske efekte, dok prekid terapije induktorima CYP3A4 može povećati koncentracije karbamazepina u plazmi. Doze Carbamazepine PR Remedica treba da budu prilagođene.

Karbamazepin je snažan induktor CYP3A4 i ostalih enzima faze I i II enzimskih sistema jetre, i zato može smanjiti koncentracije istovremeno primenjenih lekova u plazmi koji se uglavnom metabolišu putem CYP3A4, i to tako što indukuje njihov metabolizam (videti odeljak 4.5).

Žene u reproduktivnom periodu treba upozoriti da istovremena primena Carbamazepine PR Remedica sa hormonskim kontraceptivima može dovesti do izostanka kontraceptivnog efekta (videti odeljke 4.5 *Interakcije* i 4.6 *Plodnost, trudnoća i dojenje*). Preporučuje se primena drugih nehormonskih oblika kontracepcije tokom primene leka Carbamazepine PR Remedica.

Padovi

Terapija karbamazepinom je bila povezana sa ataksijom, vrtoglavicom, somnolencijom, hipotenzijom, stanjem konfuzije, sedacijom koja može dovesti do padova, a posledično i do fraktura ili drugih povreda (videti odeljak 4.8 *Neželjena dejstva*). Kod pacijenata sa bolestima, stanjima ili lekovima koji mogu pogoršati ova dejstva, kompletnu procenu rizika od padova treba ponovo razmotriti kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji karbamazepinom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Citohrom P450 3A4 (CYP3A4) je glavni enzim koji katalizira formiranje aktivnog metabolita karbamazepin 10,11-epoksida.

Istovremena primena inhibitora CYP3A4 može da dovede do povećanja koncentracija karbamazepina u plazmi koje mogu da izazovu neželjena dejstva. Istovremena primena induktora CYP3A4 može da ubrza

metabolizam karbamazepina, dovodeći do potencijalnog smanjenja vrednosti karbamazepina u serumu i potencijalnog smanjenja terapijskog efekta.

Slično tome, obustava davanja induktora CYP3A4 može da smanji stepen metabolisanja karbamazepina, dovodeći do povećanja vrednosti karbamazepina u plazmi.

Karbamazepin je snažni induktor CYP3A4 i drugih enzima faze I i II enzimskih sistema u jetri, stoga indukcijom metabolizma može smanjiti koncentracije u plazmi onih lekova koji se istovremeno upotrebljavaju a koji se u najvećoj meri metabolišu preko CYP3A4.

Humana mikrozomalna epoksi-hidroksilaza je enzim preko koga iz karbamazepin-10,11-epoksida nastaje derivat 10,11-transdiol. Istovremena primena inhibitora humane mikrozomalne epoksi-hidroksilaze može dovesti do porasta koncentracije karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi.

Interakcije koje dovode do kontraindikacija

Upotreba leka Carbamazepine PR Remedica je kontraindikovana u kombinaciji sa inhibitorima monoamino-oksidge (MAO inhibitori); pre početka primene leka Carbamazepine PR Remedica, MAO inhibitore treba isključiti iz terapije minimalno dve nedelje ili duže ako to klinička situacija dozvoljava (videti kontraindikacije).

Lekovi koji mogu povisiti nivo leka Carbamazepine PR Remedica u plazmi

Pošto povišeni nivoi karbamazepina u plazmi mogu da dovedu do pojave neželjenih reakcija (npr. vrtoglavica, pospanost, ataksija, diplopija), doziranje leka Carbamazepine PR Remedica treba da se prilagodi i/ili da se prate koncentracije u plazmi ukoliko se koristi istovremeno sa sledećim lekovima:

Analgetici, antiinflamatorni lekovi: dekstropropoksifen.

Androgeni: danazol.

Antibiotici: makrolidni antibiotici (npr. eritromicin, klaritromicin), ciprofloksacin.

Antidepresivi: fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, trazodon.

Antiepileptici: vigabatrin.

Antigljivični lekovi: azoli (npr. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). Alternativni antikonvulzivi se mogu preporučiti kod pacijenata koji se leče vorikonazolom ili itraconazolom.

Antihistaminici: loratadin.

Antipsihotici: olanzapin.

Antituberkulotici: izonijazid.

Antiviroici: inhibitori proteaze kod lečenja HIV-a (npr. ritonavir).

Inhibitori karboanhidraze: acetazolamid.

Kardiovaskularni lekovi: verapamil, diltiazem.

Gastrointestinalni lekovi: moguće cimetidin, omeprazol.

Ostale interakcije: sok od grejpfruta, nikotinamid (samo u visokim dozama).

Lekovi koji mogu povećati vrednost aktivnog metabolita karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi

Pošto povišene vrednosti karbamazepin-10,11-epoksida u plazmi mogu dovesti do pojave neželjenih reakcija (npr. vrtoglavica, pospanost, ataksija, diplopija), doze leka Carbamazepine PR Remedica treba prilagoditi i/ili meriti koncentraciju leka u plazmi ukoliko se koristi istovremeno sa supstancama opisanim u nastavku:

Kvetiapin, primidon, progabid, valproinska kiselina, valnoktamid i valpromid.

Lekovi koji mogu smanjiti nivo leka Carbamazepine PR Remedica u plazmi

Doza leka Carbamazepine PR Remedica se mora prilagoditi kada se istovremeno primenjuje sa supstancama opisanim u nastavku:

Antiepileptici: okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (da bi se izbegla intoksikacija fenitoinom i subterapijske koncentracije karbamazepina, preporučuje se da se podesi koncentracija fenitoina u plazmi na 13 mikrograma/mL pre uvođenja karbamazepina u lečenje) i fosfenitoin, primidon i možda, iako su podaci delimično kontradiktorni, klonazepam.

Antineoplastici: cisplatin ili doksorubicin.

Antituberkulotici: rifampicin.

Bronhodilatatori ili lekovi za astmu: teofilin, aminofilin.

Dermatološki lekovi: izotretinoin.

Ostale interakcije: biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*).

Efekat leka Carbamazepine PR Remedica na nivo drugih lekova u plazmi koji se istovremeno primenjuju

Karbamazepin može da snizi nivo u plazmi, smanji ili čak poništi aktivnost određenih lekova. Doziranje sledećih lekova može da zahteva prilagođavanje kliničkim potrebama:

Analgetici, antiinflamatorni lekovi: buprenorfin, metadon, paracetamol (dugotrajna primena karbamazepina i paracetamola (acetaminofen) može biti povezana sa hepatotoksičnoću), tramadol.

Antibiotici: doksiciklin, rifabutin.

Antikoagulansi: oralni antikoagulansi (varfarin, acenokumarol, rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban).

Antidepresivi: bupropion, citalopram, mianserin, sertralin, trazodon, triciklični antidepresivi (npr. imipramin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin).

Antiemetici: aprepitant.

Antiepileptici: klobazam, klonazepam, etosuksimid, lamotrigin, eslikarbazepin, okskarbazepin, primidon, tiagabin, topiramat, valproinska kiselina, zonisamid. Da bi se izbegle intoksikacija fenitoinom i subterapijske koncentracije karbamazepina, preporučuje se da se podesi koncentracija fenitoina u plazmi na 13 mikrograma/mL pre uvođenja karbamazepina u lečenje. Bilo je retkih izveštaja o povećanju vrednosti mefenitoina u plazmi.

Antiglivični lekovi: itrakonazol, vorikonazol. Alternativni antikonvulzivi se mogu preporučiti kod pacijenata koji se leče vorikonazolom ili itrakonazolom.

Antihelmintici: albendazol.

Antineoplastici: imatinib, ciklofosamid, lapatinib, temsirolimus.

Antipsihotici: klozapin, haloperidol i bromperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, aripiprazol, paliperidon.

Antiviroci: inhibitori proteaze kod lečenja HIV-a (npr. indinavir, ritonavir, sakvinavir).

Anksiolitici: alprazolam.

Bronhodilatatori ili lekovi za astmu: teofilin.

Kontraceptivi: hormonski kontraceptivi (treba razmotriti alternativne metode kontracepcije).

Kardiovaskularni lekovi: blokatori kalcijumovih kanala (dihidropiridinska grupa) npr. felodipin, digoksin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradin.

Kortikosteroidi: kortikosteroidi (npr. prednizolon, deksametazon).

Lekovi za lečenje erektilne disfunkcije: tadalafil.

Imunosupresivi: ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus.

Lekovi za terapiju poremećaja tireoidne žlezde: levotiroksin.

Ostale interakcije: proizvodi koji sadrže estrogene i/ili progesterone.

Kombinacije koje zahtevaju posebnu pažnju

Prijavljeno je da istovremena primena karbamazepina i levetiracetama povećava toksičnost indukovanu karbamazepinom.

Prijavljeno je da istovremena primena karbamazepina i izoniazida povećava hepatotoksičnost indukovanu izonijazidom.

Kombinacija litijuma i karbamazepina može da dovede do pojačane neurotoksičnosti, čak i kad su koncentracije litijuma u plazmi u okviru terapijskog raspona. Kombinovana upotreba karbamazepina i metoklopramida ili glavnih neuroleptika, npr. haloperidola, tioridazina, takođe može da dovede do pojačanih neuroloških neželjenih dejstava.

Istovremena terapija lekom Carbamazepine PR Remedica i nekim diureticima (hidrohlortiazid, furosemid) može da dovede do simptomatske hiponatremije.

Karbamazepin može da antagonizuje dejstva nedepolarišućih miorelaksanasa (npr. pankuronijum); njihovo doziranje treba povećati a pacijente pažljivo pratiti zbog pojave neuobičajeno brzog oporavka od neuromuskularne blokade.

Carbamazepine PR Remedica, kao i drugi psihoaktivni lekovi, može da smanji toleranciju na alkohol; prema tome, pacijentu se savetuje suzdržavanje od alkohola u toku lečenja.

Istovremena primena karbamazepina sa direktno delujućim oralnim antikoagulansima (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban) može dovesti do smanjenja koncentracije direktno delujućih oralnih antikoagulanasa u plazmi, što doprinosi riziku od nastanka tromboze. S tim u vezi, ako je istovremena primena neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje znakova i simptoma tromboze.

Interferencija sa serološkim testiranjem

Usled interferencije karbamazepin može dovesti do lažno pozitivnih koncentracija perfenazina u HPLC analizama.

Karbamazepin i 10,11-epoksidni metabolit mogu dovesti do lažno pozitivnih koncentracija tricikličnih antidepresiva u fluorescentnoj polarizovanoj imunoesej metodi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kratak pregled rizika

Poznato je da je potomstvo majki sa nelečenom epilepsijom podložnije razvojnim poremećajima, uključujući i malformacije. Prijavljeni su slučajevi poremećaja u razvoju i malformacija povezanih sa primenom karbamazepina, uključujući i spinu bifidu, kao i druge kongenitalne anomalije npr. kraniofacijalni defekti kao što su rasep usne/nepca, kardiovaskularne malformacije, hipospadije i anomalije vezane za različite sisteme organa. Pacijente treba savetovati o mogućnosti povećanog rizika od malformacija i dati mogućnost prenatalnog skrininga. Na osnovu podataka iz registra o trudnoći u Severnoj Americi, stopa većine kongenitalnih malformacija, definisanih kao strukturne abnormalnosti sa hirurškim, medicinskim ili kozmetičkim značajem, dijagnostikovanih u okviru prvih 12 nedelja nakon rođenja, bila je 3,0% (95% CI 2,1- 4,2%) kod majki koje su uzimale karbamazepin kao monoterapiju u prvom trimestru trudnoće i 1,1% (95% CI 0,35-2,5%) kod trudnica koje nisu uzimale nijedan antiepileptički lek (relativni rizik 2,7, 95% CI 1,1-7,0).

Kliničko razmatranje

Potrebno je uzeti u obzir sledeće podatke:

- Trudnice sa epilepsijom treba lečiti uz posebnu predostrožnost.
- Ukoliko žena koja uzima lek Carbamazepine PR Remedica ostane u drugom stanju ili planira trudnoću, ili je potrebno da započne terapiju lekom Carbamazepine PR Remedica zbog problema koji se pojavio u toku trudnoće, očekivane koristi od leka moraju biti pažljivo procenjene u odnosu na moguća štetna dejstva, naročito tokom prva tri meseca trudnoće.
- Kod žena u reproduktivnom periodu Carbamazepine PR Remedica bi trebalo, kad god je to moguće, propisivati kao monoterapiju, jer je incidenca kongenitalnih anomalija na potomstvo žena lečenih kombinacijom antiepileptičkih lekova veća u odnosu na majke koje su primale individualne lekove kao monoterapiju. Rizik od malformacija nakon izlaganja karbamazepinu u politerapiji može varirati u zavisnosti od određenih lekova koji se primenjuju i može biti veći ukoliko politerapija uključuje valproat.
- Treba primenjivati minimalne efektivne doze i preporučuje se praćenje koncentracija leka u plazmi. Koncentracija u plazmi se može održavati na donjoj granici terapijskog raspona od 4 do 12 mikrograma/mL, ukoliko je postignuta kontrola epileptičnih napada. Dostupni su podaci koji ukazuju na to da je rizik od malformacija sa karbamazepinom dozno zavisna npr. pri dozama manjim od 400 mg dnevno, stopa malformacija je bila manja nego pri većim dozama karbamazepina.

- Pacijente treba posavetovati o mogućnostima povećanog rizika od malformacija i dati im mogućnost prenatalnog skrininga.
- Efikasna antiepileptička terapija ne sme da se prekida u periodu trudnoće, jer pogoršanje bolesti može da bude štetno i po majku i po fetus.

Praćenje i prevencija

Poznato je da u trudnoći može da se javi deficit folne kiseline. Prijavljeno je da antiepileptički lekovi pogoršavaju taj nedostatak. Ovaj deficit može da doprinese povećanju incidence anomalija pri rođenju potomstva žena sa lečenom epilepsijom. Prema tome, savetuje se nadoknada folne kiseline pre i tokom trudnoće.

Novorođenčad

Takođe se savetuje profilaktičko davanje vitamina K1 majci tokom poslednjih nedelja trudnoće, kao i novorođenčetu da bi se sprečili poremećaji krvarenja kod potomstva.

Prijavljeno je i nekoliko slučajeva konvulzija kod novorođenčeta i/ili respiratorne depresije povezane sa maternalnim karbamazepinom i drugim istovremeno primenjenim antikonvulzivom. Prijavljeno je i nekoliko slučajeva neonatalnog povraćanja, proliva i/ili slabiji apetit povezani sa maternalnim karbamazepinom. Ove reakcije mogu da predstavljaju neonatalni apstinencijalni sindrom (sindrom obustave).

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Kratak pregled rizika

Karbamazepin se izlučuje u majčino mleko (oko 25 - 60% koncentracije u plazmi). Neophodno je proceniti korist od dojenja u odnosu na moguću pojavu neželjenih efekata leka kod odojčeta. Majke koje uzimaju lek Carbamazepine PR Remedica mogu da doje svoje bebe, ukoliko se kod deteta prati moguća pojava neželjenih dejstava (npr. preterana pospanost, alergijske reakcije na koži). Prijavljeni su slučajevi holestatskog hepatitisa kod novorođenčadi koji su bili izloženi karbamazepinu tokom prenatalnog perioda ili tokom dojenja. Potrebno je pažljivo posmatrati decu koju doje majke koje su na terapiji karbamazepinom, zbog neželjenih hepatobilijarnih dejstava.

Žene i muškarci u reproduktivnom periodu

Kontracepcija

Zbog indukcije enzima, lek Carbamazepine PR Remedica može dovesti do izostanka terapijskog efekta oralnih kontraceptivnih lekova koji sadrže estrogen i/ili progesteron. Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste alternativne metode kontracepcije za vreme terapije lekom Carbamazepine PR Remedica.

Plodnost

Bilo je retkih prijava oslabljene muške fertilitnosti i/ili abnormalne spermatogeneze.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Carbamazepine PR Remedica ima veliki uticaj na upravljanje vozilima i rukovanje mašinama. Sposobnost pacijenta da reaguje može biti narušena samim oboljenjem što rezultira pojavom epileptičnih napada i neželjenih reakcija koje uključuju vrtoglavicu, pospanost, ataksiju, diplopiju, oštećenje akomodacije i zamućen vid, koje su prijavljene zajedno sa upotrebom karbamazepina, naročito na početku terapije ili u vezi sa prilagođavanjem doza. Pacijenti bi stoga trebali da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Posebno na početku lečenja lekom Carbamazepine PR Remedica, ili pri suviše velikim početnim dozama leka, ili kod starijih bolesnika, mogu se javiti neželjene reakcije leka, veoma često ili često, kao npr. CNS neželjeni efekti (vrtoglavica, glavobolja, ataksija, pospanost, umor, diplopija) ili gastrointestinalni poremećaji (mučnina i povraćanje), kao i alergijske kožne reakcije.

Dozno zavisna neželjena dejstva se obično povuku u roku od nekoliko dana, bilo spontano, bilo nakon prelaznog smanjenja doze. Pojava neželjenih dejstava na CNS može da bude manifestacija relativnog predoziranja ili značajnih variranja koncentracija u plazmi. U takvim slučajevima se savetuje praćenje koncentracija u plazmi i podela dnevnih doza u veći broj manjih doza (npr. 3-4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija prikupljenih iz kliničkih ispitivanja i iz spontanih prijava

Neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja su prikazane prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. U okviru svake klase sistema organa, neželjene reakcije su date prema učestalosti, počevši od najčešćih. U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Dodatno, kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju je definisana prema sledećoj konvenciji (CIOMS III): veoma često ($1 \geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) i veoma retko (< 10000), uključujući izolovane prijave.

<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema:</i>	
Veoma često	Leukopenija
Često	Trombocitopenija, eozinofilija
Retko	Leukocitoza, limfadenopatija
Veoma retko	Agranulocitoza, aplastična anemija, pancitopenija, aplazija crvenih krvnih ćelija, anemija, megaloblastna anemija, retikulocitoza, hemolitička anemija
Nepoznato	Depresija koštane srži
<i>Poremećaji imunskog sistema:</i>	
Retko	Odložen poremećaj preosetljivosti više organa sa groznicom, osipima, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolimfom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, poremećeni funkcionalni testovi jetre i sindrom nestanka žučnog puta (destrukcija i nestanak intrahepatičnih žučnih puteva) koji se javljaju u različitim kombinacijama. I drugi organi mogu biti pogođeni (jetra, pluća, bubrezi, pankreas, miokard, kolon)
Veoma retko	Anafilaktička reakcija, edem angioedem, hipogamaglobulinemija
Nepoznato**	Sindrom egzantema izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<i>Infekcije i infestacije:</i>	
Nepoznato**	Reaktivacija humane herpes infekcije-6
<i>Endokrini poremećaji:</i>	
Često	Edem, zadržavanje tečnosti, povećanje telesne mase, hiponatremija i redukovana osmolalnost plazme usled dejstva sličnog antidiuretskom hormonu (ADH), koje u retkim slučajevima vodi u intoksikaciju vodom, praćenu letargijom, povraćanjem, glavoboljom, mentalnom konfuzijom, neurološkim poremećajima
Veoma retko:	Galaktoreja, ginekomastija
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane:</i>	
Retko	Deficit folata, smanjenje apetita

Veoma retko	Akutna porfirija (akutna intermitentna porfirija i variegata porfirija) Ne-akutna porfirija (<i>porphyria cutanea tarda</i>)
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	
Retko	Halucinacije (vizuelne ili slušne), depresija, agresivno ponašanje, uzbuđenost, uznemirenost, stanje konfuzije
Veoma retko	Aktiviranje psihoze
<i>Poremećaji nervnog sistema:</i>	
Veoma često	Vrtoglavica, ataksija, pospanost
Često	Glavobolja, diplopija
Povremeno	Abnormalni nevoljni pokreti (npr. tremor, asteriksis, distonija, tikovi), nistagmus
Retko	Diskinezija, okulomotorni poremećaji, poremećaji govora (npr. disartrija ili nejasan govor), horeoatetoza, periferna neuropatija, parestezije, pareza
Veoma retko	Neuroleptički maligni sindrom, aseptični meningitis sa mioklonusom i perifernom eozinofilijom, disgeuzija
Nepoznato**	Sedacija, pogoršanje pamćenja
<i>Poremećaji oka:</i>	
Često	Poremećaj akomodacije (npr. zamućen vid)
Veoma retko	Zamućenja sočiva, konjuktivitis
<i>Poremećaji uha i labrinta:</i>	
Veoma retko	Poremećaji sluha, npr. tinitus, hiperakuzija, hipoakuzija, poremećaj u percepciji visine tonova
<i>Kardiološki poremećaji:</i>	
Retko	Poremećaji srčane provodljivosti
Veoma retko	Bradikardija, aritmije, AV blok sa sinkopom, kongestivna insuficijencija srca, pogoršanje arterijske koronarne bolesti
<i>Vaskularni poremećaji:</i>	
Retko	Hipertenzija ili hipotenzija
Veoma retko	Cirkulatorni kolaps, embolija (npr. plućna embolija), tromboflebitis
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:</i>	
Veoma retko	Hipersenzitivnost pluća koju karakterišu npr. groznica, dispneja, pneumonitis ili pneumonija
<i>Gastrointestinalni poremećaji:</i>	
Veoma često	Mučnina, povraćanje
Često	Suvoća usta, sa supozitorijama može da dođe do iritacije rektuma
Povremeno	Dijareja ili konstipacija
Retko	Abdominalni bol
Veoma retko	Glositis, stomatitis, pankreatitis
Nepoznato**	Kolitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji:</i>	
Retko	Holestatski, parenhimatozni (hepatocelularni) ili mešoviti hepatitis, sindrom nestajanja žučnih puteva,

	žutica
Veoma retko	Granulomatozni hepatitis, insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Veoma često	Urtikarija, koja može biti teški alergijski dermatitis
Povremeno	Eksfolijativni dermatitis
Retko	Sistemske eritemski lupus, svrab
Veoma retko	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza, fotosenzitivnost, eritema multiforme i nodozum, promene pigmentacije kože, purpura, akne, hiperhidroza, alopecija, hirsutizam
Nepoznato**	Akutte generalizovane egzematozne pustuloze (AGEP)**, keratoza u vidu lišaja, onihomadeza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:	
Retko	Slabost mišića
Veoma retko	Poremećaj u metabolizmu kostiju (smanjenje koncentracije kalcijuma u plazmi i 25-hidroksiholekalciferola u plazmi) što vodi u osteomalaciju/osteoporozi, artralgijska, mijalgija, grčevi u mišićima
Nepoznato**	Frakture
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:	
Veoma retko	Tubulointersticijalni nefritis, insuficijencija bubrega, oštećenje bubrega (npr. albuminurija, hematurija, oligurija i povišene koncentracije uree u krvi/azotemija), učestalo mokrenje, retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sistema:	
Veoma retko	Poremećaji seksualne funkcije/erektilna disfunkcija abnormalna spermatogeneza (sa smanjenim brojem i/ili smanjenom pokretljivošću spermatozoida)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:	
Veoma retko	Umor
Ispitivanja:	
Veoma često:	Povećanje gama-glutamil transferaze (usled indukcije enzima jetre), obično nije klinički relevantno
Često	Povećanje alkalne fosfataze u krvi
Povremeno	Povećanje koncentracije transaminaza
Veoma retko	Povećanje intraokularnog pritiska, povećanje holesterola u krvi, povećanje gustine lipoproteina, povećanje triglicerida u krvi. Abnormalni testovi tiroidne funkcije: sniženje L-tiroksina, (slobodan tiroksin, tiroksin, trijodtironin) i povećanje tiroidnog stimulativnog hormona u krvi, obično bez kliničkih manifestacija, povećanje prolaktina u krvi
Nepoznato**	Sniženje gustine kostiju
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	

Nepoznato**	Padovi (udruženi sa primenom karbamazepina što uključuje ataksiju, vrtoglavicu, somnolenciju, hipotenziju, stanje konfuzije, sedaciju) (videti odeljak 4.4 upozorenja i mere opreza)
-------------	--

* U pojedinim azijskim zemljama je prijavljen kao retko neželjeno dejstvo. Videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

****Neželjene reakcije leka zabeležene u spontanijim prijavama (nepoznata učestalost)**

Postoje izveštaji o pojavi smanjenja koštane gustine, osteopenije, osteoporoze i preloma kostiju kod pacijenata na dugotrajnom lečenju karbamazepinom. Nije utvrđen mehanizam kojim karbamazepin deluje na koštani metabolizam.

Sve je više dokaza o vezi genetskih markera sa pojavom neželjenih reakcija kao što su SJS, TEN, DRESS, AGEP i makulopapularni osip. Kod Japanaca i pacijenata evropskog porekla, te reakcije su se pojavile prilikom uzimanja karbamazepina u prisustvu HLA-A*3101 alela. Drugi marker, HLA-B*1502 je pokazao jaku povezanost sa pojavom SJS i TEN kod Han Kineza, Tajlandana i drugih pacijenata azijskog porekla (za više informacija pogledati odeljke 4.2 i 4.4).

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

Znaci i simptomi predoziranja uključuju centralni nervni sistem, kardiovaskularni ili respiratorni sistem i neželjene efekte navedene u odeljku 4.8.

Centralni nervni sistem: depresija CNS, dezorijentacija, smanjen nivo svesti, somnolencija, agitacija, halucinacije, koma; zamućenje vida, nejasan govor, dizartrija, nistagmus, ataksija, diskinezija, u početku hiperrefleksija kasnije hiporefleksija; konvulzije, psihomotorni poremećaji, mioklonus, hipotermija, midrijaza.

Respiratorni sistem: depresija disanja, plućni edem.

Kardiovaskularni sistem: tahikardija, hipotenzija i povremeno hipertenzija, poremećaji provođenja sa proširenjen QRS kompleksa; sinkopa udružena sa prestankom rada srca.

Gastrointestinalni sistem: povraćanje, odloženo pražnjenje želuca, smanjen motilitet creva.

Muskuloskeletni sistem: zabeleženi su slučajevi rabdomiolize u vezi sa predoziranjem karbamazepinom.

Renalna funkcija: retencija urina, oligurija ili anurija; retencija tečnosti, intoksikacija vodom usled ADH sličnom dejstvu karbamazepina.

Laboratorijski nalazi: hiponatremija, moguće i metabolička acidoza, moguće hiperglikemija, povišene vrednosti mišićne kreatinin fosfokinaze.

Lečenje:

Nema specifičnog antidota.

Lečenje u početku treba biti prema pacijentovom kliničkom stanju; prijem u bolnicu. Određivanje koncentracija u plazmi da bi se potvrdilo trovanje karbamazepinom i da bi se ustanovila jačina predoziranja.

Pražnjenje želudačnog sadržaja, lavaža želuca i primena aktivnog uglja. Zakasnelo pražnjenje želudačnog sadržaja može da dovede do odložene resorpcije, što u fazi oporavka može da dovede do povratka simptoma usled intoksikacije. Medicinska podrška i nega na odeljenju intenzivne nege sa praćenjem rada srca i pažljivom korekcijom disbalansa elektrolita.

Specijalne preporuke:

Savetovana je i hemoperfuzija ugljem. Hemodijaliza je efikasan metod lečenja kod predoziranja karbamazepinom.

Povratak i pogoršanje simptoma pri kraju drugog i trećeg dana nakon predoziranja je očekivan usled odložene resorpcije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptik, Derivat karboksamida

ATC šifra: N03AF01

Spektar dejstva karbamazepina kao antiepileptičkog leka obuhvata: parcijalne epileptične napade (jednostavne i kompleksne) sa i bez sekundarne generalizacije; generalizovane toničko-kloničke napade, kao i kombinacije ovih tipova epileptičnih napada.

Mehanizam dejstva karbamazepina, aktivne supstance leka Carbamazepine PR Remedica, je samo delimično razjašnjen. Karbamazepin stabilizuje hiperekscitiranu membranu nervnih ćelija, inhibira ponavljana pražnjenja neurona i redukuje sinaptičku propagaciju ekscitatornih impulsa. Moguće je da sprečavanje ponavljanih okidanja natrijum-zavisnih akcionih potencijala u depolarizovanim neuronima, preko blokade zavisne od upotrebe (engl. *use-dependent*) i voltažno zavisne blokade natrijumovih kanala, može biti njegov glavni mehanizam dejstva.

Dok smanjeno oslobađanje glutamata i stabilizacija neuronskih membrana mogu da budu odgovorni za antiepileptičko dejstvo, depresorno dejstvo na obrt (engl. *turnover*) dopamina i noradrenalina može da bude odgovorno za antimanična svojstva karbamazepina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Karbamazepin se resorbuje skoro u potpunosti, ali brzina resorpcije iz tablete je spora i može da varira među različitim formulacijama i između pacijenata. Maksimalne koncentracije aktivne supstance u plazmi postižu se u roku od 24 sata nakon primene jedne doze karbamazepina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem.

Formulacija sa produženim oslobađanjem pokazuje oko 15% manju bioraspoloživost u odnosu na standardne farmaceutske oblike, uglavnom zbog značajnog smanjenja maksimalne koncentracije u plazmi izazvanog produženim oslobađanjem iste doze karbamazepina. Koncentracije u plazmi pokazuju manju fluktuaciju, ali se javlja autoindukcija karbamazepina kao i kod standardnih farmaceutskih oblika karbamazepina.

Bioraspoloživost karbamazepina u različitim oralnim oblicima iznosi između 85 i 100%.

Unos hrane nema značajan uticaj na brzinu i obim resorpcije, bez obzira na farmaceutski oblik karbamazepina.

Koncentracije karbamazepina u stanju ravnoteže u plazmi se postižu za oko 1-2 nedelje, što je individualno, zavisno od autoindukcije karbamazepinom i heteroindukcije ostalim lekovima koji indukuju enzime, a takođe zavisno od stanja pacijenta pre započinjanja lečenja, doziranja i trajanja lečenja.

Različite formulacije karbamazepina mogu imati različitu bioraspoloživost; da bi se izbeglo smanjenje dejstva ili rizik od pojave probojnih epileptičkih napada ili prekomernih neželjenih dejstava, treba izbegavati promenu formulacije.

Distribucija

70-80% karbamazepina se vezuje za proteine seruma. Koncentracije nepromenjene supstance u cerebrospinalnoj tečnosti i pljuvački odgovaraju udelu leka koji nije vezan za proteine u plazmi (20-30%). Utvrđeno je da koncentracije u majčinom mleku iznose 25-60% odgovarajućih koncentracija u plazmi.

Karbamazepin prolazi placentarnu barijeru. Ukoliko se uzme u obzir kompletna resorpcija karbamazepina, prividni volumen distribucije kreće se od 0,8 do 1,9 L/kg.

Biotransformacija

Karbamazepin se metaboliše u jetri, gde je najvažniji epoksidni put biotransformacije, kojim nastaju 10,11-transdiol derivat i njegov glukuronid kao glavni metaboliti.

Citohrom P450 3A4 je identifikovan kao glavna izoforma odgovorna za formiranje karbamazepin 10,11-epoksida iz karbamazepina. Utvrđeno je da je humana mikrozomalna epoksidna hidroksilaza enzim koji je odgovoran za stvaranje 10,11-transdiol derivata iz karbamazepin-10,11 epoksida. 9-hidroksi-metil-10-karbamoil akridan predstavlja manje važan metabolit povezan sa ovim putem. Nakon pojedinačne oralne doze karbamazepina, oko 30% se pojavljuje u urinu kao krajnji produkt epoksidnog puta.

Ostali važni putevi biotransformacije karbamazepina dovode do nastajanja različitih monohidroksilovanih jedinjenja, kao i do nastajanja N-glukuronida iz karbamazepina proizvedenog preko UGT2B7.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije nepromenjenog karbamazepina u proseku iznosi približno 36 sati nakon pojedinačne oralne doze, dok nakon ponovljene primene u proseku iznosi samo 16-24 sati (autoindukcija hepatičkog sistema monooksidaza), u zavisnosti od dužine primene leka. Kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji drugim lekovima koji indukuju enzime jetre (npr. fenitoin, fenobarbital), poluvreme eliminacije u proseku iznosi 9-10 sati.

Srednja vrednost poluvremena eliminacije 10,11-epoksidnog metabolita u plazmi iznosi oko 6 sati, nakon pojedinačne oralne doze samog epoksida.

Nakon primene pojedinačne oralne doze od 400 mg karbamazepina, 72% se izlučuje urinom i 28% fecesom. U urinu se oko 2% doze nalazi kao nepromenjeni lek i oko 1% kao farmakološki aktivan 10,11-epoksidni metabolit.

Karakteristike pacijenata

Koncentracije karbamazepina u stanju ravnoteže u plazmi koje se smatraju “terapijskim rasponom” značajno variraju između pacijenata; kod većine pacijenata one se kreću u raspon od 4 - 12 mikrograma/mL, što odgovara 17 – 50 mikromola/L. Koncentracije karbamazepin 10,11-epoksida (farmakološki aktivnog metabolita) su oko 30% koncentracije karbamazepina.

Posebne populacije pacijenata

Pedijatrijska populacija

Usled pojačane eliminacije karbamazepina, deci mogu biti potrebne veće doze karbamazepina (u mg/kg) u odnosu na odrasle da bi se održale terapijske koncentracije.

Stariji pacijenti (65 godina ili stariji)

Nema pokazatelja za izmenjenu farmakokinetiku karbamazepina kod starijih pacijenata u poređenju sa mladim odraslim osobama.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici karbamazepina kod pacijenata sa oštećenom funkcije jetre ili bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Studije reproduktivne toksičnosti sprovedene na životinjama su bile nedovoljne da se isključi teratogeni efekat karbamazepina na ljude.

Karcinogenost

Kod pacova, koji su dobijali karbamazepin tokom dve godine, zabeležena je povećana incidenca hepatocelularnih tumora kod ženki i benignih tumora testisa kod mužjaka. Međutim, nema dokaza da su ovi nalazi od značaja za terapijsku upotrebu karbamazepina kod ljudi.

Reproduktivna toksčnost

Prikupljeni dokazi iz različitih studija na životinjama koje su sprovedene na miševima, pacovima, i kunićima ukazuju na to da karbamazepin nema ili ima samo minimalan teratogeni potencijal pri dozama koje su relevantne za ljude. Ipak, studije na životinjama nisu dovoljne da se isključi teratogeni efekat karbamazepina. U studijama reproduktivne toksičnosti na pacovima, pokazao je smanjenje telesne mase kod dojenog potomstva pri primeni doze od 192 mg/kg dnevno kod majke.

Plodnost

U studijama hronične toksičnosti na pacovima koji su primali karbamazepin, zabeležene su atrofija testisa i aspermatogeneza povezane sa primenjenom dozom. Bezbedonosna granica za pojavu ovih efekata nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro, tablete sa produženim oslobađanjem:

Poliakrilat, disperzija 40%;

celuloza, mikrokristalna;

etilceluloza;

talk;

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

kroskarmeloza- natrijum;
magnezijum-stearat;

Omotač, tablete sa produženim oslobađanjem:

hipromeloza;
titan-dioksid;
makrogol 400;
gvožđe(III) – oksid, žuti (E172);
gvožđe(III) – oksid, crveni (E172);
talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati van domašaja i vidokruga dece!

Lek čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, zaštićen od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: PVC/Al blister sa po 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera (ukupno 30 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02679-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.05.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2020.